

⑫ Int. Cl.⁹

B 01 D 9/02
C 07 D 241/44

識別記号

A

庁内整理番号

6525-4D
6529-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)8月27日

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全4頁)

⑭ 発明の名称 結晶多形化合物の晶析法

⑮ 特 願 平1-35713

⑯ 出 願 平1(1989)2月15日

⑰ 発 明 者 橋 場 功 山口県小野田市大字小野田6903番地1 日産化学工業株式会社小野田工場内
⑰ 発 明 者 新 宅 秀 明 山口県小野田市大字小野田6903番地1 日産化学工業株式会社小野田工場内
⑰ 発 明 者 近 藤 敬 一 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内
⑰ 発 明 者 深 沢 昭 夫 千葉県船橋市坪井町722番地1 日産化学工業株式会社中央研究所内
⑰ 出 願 人 日産化学工業株式会社 東京都千代田区神田錦町3丁目7番地1

明 細 書

1. 発明の名称

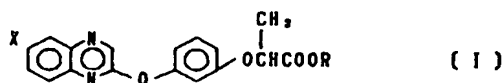
結晶多形化合物の晶析法

2. 特許請求の範囲

(1) 複数の結晶形を有する有機化合物溶液の晶析温度を制御することを特徴とする所望の結晶形を有する有機化合物の晶析法。

(2) 複数の結晶形を有する有機化合物溶液を、晶析温度に維持した溶媒中へ添加し晶出させることを特徴とする請求項(1)記載の晶析法。

(3) 有機化合物が、一般式(I)



(式中、Xはハロゲン原子、Rは低級アルキル基を示す。)

で表される光学活性キノキサリン化合物であることを特徴とする請求項(2)記載の晶析法。

3. 発明の詳細な説明

(イ) 産業上の利用分野

本発明は、結晶多形化合物の晶析法に関するも

のであり、更に詳しくは複数の結晶形を有する有機化合物溶液より所望の結晶形を有する有機化合物の晶析法に関するものである。

(ロ) 発明が解決しようとする課題

有機化合物の結晶はしばしば複数の結晶形を有することがあり、これらの化合物を製造する際、条件によっては工業的に操作が困難な結晶形を有する化合物が生成する場合がある。

又、これらの化合物を医薬品等として使用する場合、結晶形により人体内への吸収速度が異なり薬効に大きく影響する場合がある。

従って、所望の結晶形を有する有機化合物を任意に晶析する方法が待望されていた。

(ハ) 課題を解決するための手段

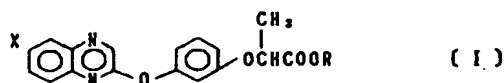
本発明者等は、上記問題点を解決すべく鋭意努力検討した結果、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は複数の結晶形を有する有機化合物溶液の温度を制御することを特徴とする所望の結晶形を有する有機化合物の晶析法に関するものであり、特に複数の結晶形を有する有機化合物溶

液を、晶析温度に維持した溶媒中へ添加し晶出させることを特徴とする所望の結晶形を有する有機化合物の晶析法に関するものである。

本発明の複数の結晶形を有する有機化合物としては、例えば

一般式(1)



(式中、Xはハロゲン原子、Rは低級アルキル基を示す。)

で表される光学活性キノキサリン化合物が挙げられる。光学活性体にはD体及びL体のキノキサリン化合物が含まれる。

Xであるハロゲン原子としては、弗素、塩素、臭素、沃素が挙げられる。

Rである低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられる。

一般式(1)の光学活性キノキサリン化合物の

がエチル基の化合物(D-化合物(1)と略称する。)を例にとり詳細に説明する。

D-化合物(1)はX線回折測定により2つの結晶形を有し、顕微鏡観察によって1つは微細な針状結晶形であり、他は板状の結晶形であることが確認された。

又、これら結晶形の差異は示差走査熱量測定により融点の差異としても確認できた。

2つの結晶形の特徴を下記に示す。

	融点	結晶形
低融点型 (α 型)	75~76℃	板状
高融点型 (β 型)	82~84℃	微細針状

D-化合物(1)の所望の結晶形を有する結晶を晶析させる因子としては、晶析温度が特に重要である。晶析温度が低いと低融点型結晶が得られ、温度が高いと高融点型結晶が得られる。その温度の境界は20℃付近である。

先ず、D-化合物(1)の低融点型結晶(板状)の晶析法について述べる。

うち、Xが塩素原子、Rがエチル基の化合物が望ましく、更にD体のXが塩素原子、Rがエチル基の化合物が望ましい。

その他、L-グルタミン酸、D、L-セリン等が挙げられる。

上記溶媒及び複数の結晶形を有する有機化合物溶液を調製する溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒とn-ヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶媒の混合溶媒、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル等の脂肪族エーテル系溶媒、ジクロロエタン、クロロホルム等の含ハロゲン系溶媒、ジクロロエタン、クロロホルム等の含ハロゲン系溶媒とn-ヘキサン、n-ヘプタン等の脂肪族炭化水素系溶媒の混合溶媒等が使用される。

以下、本発明を一般式(1)の光学活性キノキサリン化合物のうち、D体のXが塩素原子、R'

晶析法としては、D-化合物(1)1重量部を溶媒0.6~2重量部に溶解した溶液を、晶析温度に保った溶媒2~3.5重量部に滴下して晶析させるものである。

晶析温度は、結晶の大きさから通常5~20℃、好ましくは15~20℃がよい。

又、D-化合物(1)溶液の滴下時間は、結晶の大きさから通常30分~10時間、好ましくは30分~2時間がよい。

晶出した結晶の乾燥温度は、通常70℃未満、好ましくは50℃未満がよい。

乾燥時間は、通常4~24時間、好ましくは6~10時間がよい。

晶出した結晶を70℃を超える温度で5時間以上乾燥すると、低融点型結晶は高融点型結晶に変化する場合がある。

角、大きな結晶を得る目的から、D-化合物(1)の純度が高い程、D-化合物(1)溶液の滴下時間を短くすることができる。

この晶析法により晶出したD-化合物(1)の

結晶は低融点型で結晶形が板状であり、その平均粒径は10～35 μ である。

又、この低融点型結晶を含有する溶媒スラリーは移動、晶出した結晶の濾過、乾燥を容易に行うことができる。

尚、低融点型結晶を含有する溶媒スラリーは、低融点型結晶が70重量%以上存在すると濾過性等の操作性がよく、90重量%以上存在すると濾過性等の操作性及び乾燥特性がよい。

従って、低融点型結晶の含有量が70重量%以上である低融点型結晶と高融点型結晶の混合物が所望の場合の晶析条件は次の通りである。

晶析温度は、通常20～25℃が好ましい。

又、D-化合物(1)溶液の滴下時間は、通常30分～5時間、好ましくは1～2時間がよい。

晶出した結晶の乾燥温度は、通常70℃未満、好ましくは50℃未満がよい。

乾燥時間は、通常4～24時間、好ましくは6～10時間がよい。

又、D-化合物(1)の低融点型結晶(板状)

晶出した結晶の乾燥温度は、通常70℃未満、好ましくは50℃未満がよい。

乾燥時間は、通常4～24時間、好ましくは6～10時間がよい。

この晶析法により晶出したD-化合物(1)の結晶は高融点型で結晶形が針状であり、その平均粒径は10 μ 程度である。しかし、この結晶は顕微鏡観察により1 μ 以下の微結晶が凝集したものであることが判明した。

従って、この高融点型結晶を含有する溶媒スラリーの移動、晶出した結晶の濾過、乾燥は困難な場合がある。

(二) 効果

本発明により、複数の結晶形を有する有機化合物のうち、所望の結晶形を有する有機化合物を任意に晶析することができる。

更に、本発明は光学活性キノキサリン化合物の晶析に有効であり、特にD-化合物(1)の低融点型結晶、高融点型結晶及びこれらの混合物を任意に晶析させることができる。

を得る他の晶析法としては、60～70℃に溶解したD-化合物(1)1重量部に、5～10℃に保った溶媒3～10重量部を短時間(1～5分間)で加え、晶析温度を15～20℃とすれば、低融点型結晶を選択的に得ることができる。

しかし、この方法は溶媒の滴下を短時間で行う必要があり、晶析操作中に反応容器壁面に結晶が固着する場合がある。

次に、D-化合物(1)の高融点型結晶(針状)の晶析法について述べる。

晶析法としては、D-化合物(1)1重量部を溶媒2～5重量部に溶解した溶液を、攪拌しながら係冷して晶析温度に保つものである。この方法により、容易に高融点型結晶を95%以上含有する結晶が得られる。

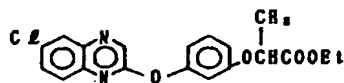
晶析温度は、通常35℃以上、好ましくは30℃以上がよい。

又、D-化合物(1)溶液を晶析温度に維持する時間としては、通常30分～10時間、好ましくは1～2時間がよい。

(*) 実施例

以下、実施例を挙げ本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1



上記D-化合物(1)(純度98%)100gをエタノール110gに60～70℃で溶解した溶液を、15℃の晶析温度に保ったエタノール350g中に30分間で滴下した。

滴下終了後、冷却し0～5℃で1時間攪拌し、晶出した固体を濾過、乾燥し、D-化合物(1)91gを得た。得られた結晶は低融点型結晶(板状)100%であり、コールターカウンターを使用して測定した平均粒径は33 μ であった。

実施例2

実施例1のD-化合物(1)(純度98%)100gをエタノール110gに60～70℃で溶解した溶液について、滴下時間と晶析温度を変化させ次頁の結果を得た。

晶（針状）が95%であり平均粒径は10 μ であった。

滴下時間 晶析温度	30分	2時間	5時間
5℃	100% 21 μ	100% 17 μ	100% —
10℃	100% 26 μ	100% 23 μ	100% —
15℃	100% 33 μ	97% 23 μ	95% 16 μ
20℃	100% 30 μ	86% 21 μ	— —
25℃	83% 26 μ	— —	40%以下 —
30℃	78% 23 μ	— —	— —

* 百分率は低融点型結晶（板状）の存在比、

μ は晶出した結晶の平均粒径を示す。

実施例3

D-化合物(1)（純度98%）100gにエタノール250gを加え60℃に加熱し溶解した溶液を、徐冷していくと38～40℃で結晶が析出し始める。更に、0～5℃まで冷却し1時間この温度に維持した後、濾過、乾燥し、D-化合物(1)90gを得た。得られた結晶は高融点型結

特許出願人 日産化学工業株式会社